

Патогенез ангиопатий при сахарном диабете

М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская

Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов), Москва

Сахарный диабет является одной из актуальных проблем здравоохранения. Количество больных диабетом увеличивается во всех странах и, по данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается более 150 млн. больных. Специальные расчеты экспертов ВОЗ показывают, что к 2010 году количество больных сахарным диабетом в мире достигнет 230 млн. человек [1].

В Российской Федерации, по данным обращаемости, в 1993-1996 гг. зарегистрировано около 2 млн. больных сахарным диабетом, из которых около 300 тыс. приходится на больных, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД1), и около 1 млн 700 тыс. - на больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2). В 1997 г. общее количество больных сахарным диабетом (СД) увеличилось на 200 тыс (по данным обращаемости) в основном за счет больных, страдающих СД 2. Однако истинная заболеваемость сахарным диабетом значительно выше и, по проведенным расчетам, реальное количество больных сахарным диабетом должно составлять 6-8 млн. человек. Эти данные базируются на основе проведенных эпидемиологических исследований в Москве, Санкт-Петербурге и других городах Российской Федерации.

Большая социальная значимость сахарного диабета состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности, которая обусловлена наличием поздних сосудистых осложнений диабета: микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей), нейропатии. Так, по данным А. Krolewski с соавт. (1977), у больных, страдающих СД1, летальность вследствие инфаркта миокарда в возрасте 55 лет составляет 35% по сравнению с 6% у лиц того же возраста, но не страдающих диабетом. Повышение частоты инфаркта миокарда у больных диабетом является следствием нескольких факторов: наличия автономной нейропатии, микроангиопатии и диабетической кардиомиопатии. Сахарный диабет очень частая причина слепоты, смерти от уремии. У больных сахарным диабетом наиболее велик риск раз-

вития сердечно-сосудистых заболеваний. Более 40% всех не обусловленных травмой ампутаций нижних конечностей проводится в связи с синдромом диабетической стопы и гангреной нижних конечностей. Дистальная полинейропатия и автономная нейропатия являются причиной низкого качества жизни, нарушения трудоспособности и инвалидизации у большого количества больных сахарным диабетом.

Помимо высокой распространенности сахарный диабет является одной из частых причин инвалидизации и летальности, что обусловлено его сосудистыми осложнениями, к которым относятся микроангиопатия - поражение капилляров, артериол и венул, клиническим проявлением которых является ретинопатия и нефропатия; макроангиопатия - поражение сосудов крупного и среднего калибра приводит к инфаркту миокарда, инсульту и гангрене нижних конечностей. В патогенезе нейропатии, также относящейся к поздним осложнениям сахарного диабета, значительное место отводится первичному поражению сосудов, участвующих в кровоснабжении периферических отделов нервной системы.

Остается дискуссионным вопрос о первичности и вторичности патогенеза ангиопатий по отношению к сахарному диабету, т.е. являются ли ангиопатии поздними осложнениями сахарного диабета или же проявлениями заболевания. Многочисленными электронно-микроскопическими исследованиями биоптатов икроножных мышц, проведенными в 60-80-е годы, было показано, что четко выявляется утолщение базальной мембраны у лиц с предиабетом, т.е. за несколько лет до манифестации нарушений углеводного обмена. На основании этого некоторые исследователи считают, что микроангиопатии генетически обусловлены и обосновывают представление о микроангиопатиях как о проявлении диабета, а не о его позднем осложнении.

Мы не можем полностью присоединиться к такой точке зрения. Тот факт, что не у всех больных диабетом развиваются ангиопатии, безусловно, сви-

детельствует о их генетической предрасположенности. С другой стороны, хорошо известно, что микроангиопатии встречаются при сахарном диабете и отсутствуют при других заболеваниях, связанных с патологией сосудов. Известно, что сахарный диабет сопровождается нарушением не только углеводного, но и жирового, белкового обмена. Таким образом, ангиопатии, и в первую очередь микроангиопатии, возникают при нарушении углеводного и других видов обмена, что имеет место при сахарном диабете. Это позволяет считать, что сосудистые нарушения являются поздними осложнениями СД. Не вступают ли в противоречие с этим данные о генетической обусловленности ангиопатий? По нашему мнению, нет. Патогенез ангиопатий многофакторный. Мы считаем, что в патогенезе ангиопатий участвуют два основных фактора - внутренний и внешний. К внутреннему фактору следует отнести генетическую предрасположенность, т.е. наследование ангиопатий. Однако, по нашему мнению, такое наследование не передается каким-то одним геном, а, вероятнее всего, имеется полигенный тип передачи. Для реализации генетической предрасположенности к развитию ангиопатий необходимо участие внешних факторов, в роли которых выступают в первую очередь гипергликемия и связанный с ней каскад метаболических, гормональных, реологических и других нарушений. Без участия последних факторов невозможна реализация генетической предрасположенности к ангиопатии.

Несмотря на значительные общие механизмы патогенеза макро- и микроангиопатий при сахарном диабете, клинические, да и патоморфологические характеристики этих поражений различны. Атеросклероз, который значительно чаще встречается при сахарном диабете, также развивается как результат взаимодействия нескольких факторов риска, к которым относятся гиперлипидемия и дислипидемия, инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия, гипертензия, повышенная агрегация тромбоцитов, повышение свертываемости крови, снижение фибринолиза, нарушение функции эндотелия сосудов.

Характеристика поражения сосудов крупного и среднего калибра при сахарном диабете (макроангиопатия) практически не отличается от атеросклеротического, которое имеет место и у больных без диабета, за исключением того, что указанное поражение сосудов у больных диабетом встречается на 8-10 лет раньше, чем у их сверстников, не страдающих диабетом.

Действительно, при сахарном диабете имеется достаточное количество дополнительных факторов, участвующих в развитии атеросклероза. Одним из таких факторов является (наряду с углеводным) нарушение обмена липидов, которое в большей степе-

ни и более часто имеет место при сахарном диабете 2 типа. Декомпенсация сахарного диабета сопровождается нарушениями и жирового обмена, т.к. эти два вида обмена веществ настолько взаимосвязаны, что даже при кратковременных изменениях углеводного обмена выявляются нарушения различной степени выраженности и в обмене липидов. Однако эти изменения, как правило, не сопровождаются достоверными отклонениями концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в плазме крови [16].

Поступившие в желудочно-кишечный тракт жиры подвергаются гидролизу до жирных кислот и холестерина и уже в клетках тонкого кишечника реэстерифицируются в триглицериды и эфиры холестерина. Последние комплексируются с различными белками - аполипопротеинами, главным образом с апопротеином В₄₈, и транспортируются в виде хиломикронов. Для поступления хиломикронов в грудной лимфатический проток необходимо их взаимодействие с аполипопротеинами С и Е, входящими в состав липопротеинов высокой плотности. Из хиломикронов, поступивших в мышцы и жировую ткань с участием аполипопротеина С-II, являющегося активатором липопротеиновой липазы, происходит высвобождение триглицеридов. В результате последующего гидролиза триглицеридов происходит высвобождение неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и глицерина, которые могут быть использованы как источники энергии. В жировой ткани НЭЖК могут быть непосредственно реэстерифицированы в жир. Глицерин же должен быть вначале конвертирован в глицерин-3-фосфат и лишь после этого может быть использован в процессах эстерификации. Остатки хиломикронов, обедненные триглицеридами, поглощаются печенью и затем секретируются в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и транспортируются главным образом апопротеином В₁₀₀. Незначительное их количество может находиться в соединении с апопротеином С или Е, которые в основном являются транспортерами липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Триглицериды ЛОНП гидролизуются липопротеиновой липазой, а остатки поверхностных компонентов, таких, как фосфолипиды, апопротеины С и Е, перемещаются к ЛВП.

Дальнейшая судьба остатков ЛОНП двояка: непосредственное поглощение печенью или после дополнительного гидролиза их триглицеридов переход через стадию липопротеидов средней плотности в липопротеиды низкой плотности (ЛНП), что осуществляется при участии печеночной липазы. ЛНП являются липопротеинами с наибольшим содержанием холестерина. Холестерин, таким образом, поступает в соединении с ЛНП во все периферические

ткани, включая сосудистую стенку. ЛНП элиминируются из циркуляции путем поглощения их в различных тканях организма (артериальная стенка, печень и др.) через соответствующие рецепторы к ЛНП. В периферических тканях свободный холестерин связывается липопротеидами высокой плотности (ЛВП). В состав последних входит специфический фермент — лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, активирующийся апопротеином А-1 и осуществляющий эстерификацию холестерина. В печени эфиры холестерина, содержащиеся в ЛВП, обмениваются с помощью специфического “обменного” белка в эквивалентных количествах на триглицериды в ЛОНП и ЛНП. Таким образом, обмен холестерина в организме зависит от нормального функционирования многоступенчатой цепочки, участниками которой являются не только экзогенно поступающие в желудочно-кишечный тракт липиды и содержащийся в них холестерин, но и указанные транспортеры липидов как на периферию, так и обратно с периферии к печени. Задержка и избыточное накопление холестерина на периферии, являющиеся обязательным условием для инициации атеросклероза, зависят от количества ЛВП и их функциональных свойств.

При СД2, как правило, выявляется дислипидемия, проявляющаяся снижением концентрации апопротеина А-1 и холестерина ЛВП. Кроме того, при этом отмечаются и качественные изменения в ЛВП, заключающиеся в более высоком содержании триглицеридов и в повышении отношения холестерин/белок, приводя к уменьшению содержания апопротеина А-1 и к снижению транспортной функции ЛВП, что является одним из механизмов, участвующих в развитии атеросклероза.

Нарушения обмена липидов при сахарном диабете сочетаются с изменениями постпрандиального уровня различных липидов и, в частности, триглицеридов. Одной из причин этого является резистентность к инсулину, которая в различной степени выраженности имеет место у каждого больного сахарным диабетом 2 типа. Если в норме инсулин угнетает высвобождение свободных жирных кислот из жировых депо после приема пищи, то наличие инсулинорезистентности нарушает эту супрессивную функцию инсулина, что приводит к увеличению содержания свободных жирных кислот в печени и повышению количества частиц, представляющих собой липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП). Изменяется спектр размера частиц и четко выявляется тенденция к увеличению количества крупных частиц ЛОНП или ЛОНП₁, содержащих большое количество триглицеридов. ЛОНП₁ представляют собой аналоги хиломикронов, которые у здорового человека высвобождаются из печени

только в условиях голода или при недостатке поступления липидов с пищей. У здорового человека прием пищи ингибирует высвобождение таких крупных частиц и тем самым обеспечивает поддержание постоянного баланса между ЛОНП, поступающих из кишечника, и ЛОНП, высвобождающихся из печени. При сахарном диабете 2 типа наблюдается постоянное нарушение указанного баланса двух составляющих ЛОНП, т.к. ЛОНП продолжают поступать из печени в избытке и в условиях гиперинсулинемии в ответ на прием пищи. Наблюдаются изменения в спектре частиц ЛНП и, в частности, увеличивается количество плотных частиц небольшого размера и снижается количество частиц большого размера. Плотные и небольшого размера частицы ЛНП более чувствительны к повреждающему действию свободных радикалов. А повышенное содержание в них линолеиновой кислоты также способствует их окислению [6]. Кроме того, увеличивается отношение эфиры холестерина/свободный холестерин и снижается отношение фосфолипиды/белок, а также увеличивается окисление ЛНП и гликозилирование белков ЛНП. Снижается также холестерин ЛВП и выявляются изменения в спектре частиц ЛВП, что сопровождается относительным увеличением меньших частиц ЛВП (ЛВП₃) и снижением больших ЛВП (ЛВП₂); повышается количество частиц ЛВП, содержащих триглицериды; уменьшаются количество белков, содержащих ЛВП, и концентрация аполипопротеина А-1. Наблюдается увеличение концентрации НЭЖК и снижается способность постпрандиального уровня инсулина ингибировать их уровень, что связано с инсулиновой резистентностью жировой ткани. Резистентность к инсулину в печени способствует снижению ингибирующего влияния инсулина на высвобождение ЛОНП. Гепатоз печени, который является постоянным спутником диабета, создает постоянный уровень жирных кислот, необходимый для синтеза ЛОНП, содержащих триглицериды. При диабете создаются также условия для замены аполипопротеинов липопротеинами, содержащими большое количество триглицеридов.

Для сахарного диабета 2 типа характерна постпрандиальная гиперлипидемия, патогенез которой еще полностью не раскрыт. Тем не менее уже выявлены некоторые нарушения, которые могут быть причиной этих изменений в обмене липидов при диабете. Как показали исследования [8], у больных сахарным диабетом снижен постпрандиальный уровень липопротеиновой липазы и имеет место снижение ее стимуляции инсулином в жировой ткани. Наряду с этим показано [5], что при сахарном диабете происходит комплексообразование липопротеиновой липазы с остаточными частицами липопротеи-

нов, содержащих большое количество триглицеридов, и перенос этих поверхностных компонентов липопротеинов к ЛВП. Это также приводит к снижению активности липопротеиновой липазы и в конечном итоге к уменьшению рецептор-опосредованного клиренса остаточных частиц различных липидов. По мнению [4], нарушения в обмене ЛВП могут быть также вследствие изменений в белке, переносящем эфиры холестерина, и изменения активности печеночной липопротеиновой липазы. Таким образом, постпрандиальная гиперлипидемия может являться одним из важных, если не самым важным атерогенным фактором при СД 2.

Дислипидемия при сахарном диабете характеризуется теми же признаками, которые встречаются при синдромах, протекающих с инсулинорезистентностью [12]. Инсулинорезистентность, как и ожирение, особенно верхней половины туловища (андроидное или абдоминальное ожирение) являются постоянными компонентами патогенеза сахарного диабета 2 типа. Это сочетается с нарушениями липидов: увеличением количества ЛОНП и скорости образования ЛОНП, с повышенным содержанием триглицеридов и ЛОНП-апо В; снижением холестерина ЛВП, причем такие ЛВП содержат больше триглицеридов, но меньше, чем в норме аполипопротеина А-1, что, вероятно, объясняет снижение длительности их жизни (укорочение периода полураспада); гипертриглицеридемией, повышением уровня НЭЖК, увеличением маленького размера и плотных частиц ЛНП, повышением окисленных ЛНП и снижением ЛВП₂.

Атеросклеротические нарушения эндотелия сосудов, или сосудистые бляшки, обычно подразделяются на три типа: жировые уплотнения (жировые полосы), фиброзные бляшки и их осложненные повреждения. Самыми ранними признаками сосудистых бляшек как у человека, так и у животных являются жировые уплотнения. Они могут встречаться как в подростковом возрасте, так и в возрасте 30 лет. При этом такие жировые отложения могут занимать до 30-50% внутренней поверхности аорты. Это массивные жировые депозиты соответствующей окраски, состоящие преимущественно из макрофагов, содержащих большое количество липидов при минимальном количестве гладкомышечных клеток, не приводящие к окклюзии сосуда и, следовательно, протекающие без какой-либо клинической симптоматики.

Фиброзные бляшки представляют собой также атеросклеротические изменения и они предшествуют окклюзии сосудов. Их локализация более фокальна, чем жировых уплотнений, но они всегда располагаются на месте ранее существовавших жировых уплотнений. Характерная локализация фиб-

розных бляшек, вероятнее всего, определяется гемодинамическими условиями [7]. Эти области характеризуются повышенной проницаемостью эндотелия и накоплением различных макромолекул даже у здоровых животных. В условиях же гиперлипидемии в этих участках наблюдается увеличение поглощения и накопления атерогенных липопротеидов низкой плотности через интактный эндотелий сосудов. Гистологически такие бляшки состоят из нескольких слоев гладкомышечных клеток, некоторые из которых окружены липидсодержащими коллагеновыми фибриллами, фрагментами эластина и различными матричными соединениями, содержащими большое количество протеогликанов, образующими своеобразную "фиброзную шапочку", которая отличается от основной бляшки количеством "липидсодержащих" макрофагов, а также значительным количеством внеклеточных липидов и различных некритических клеточных фрагментов.

Фиброзные бляшки со временем подвергаются различным повреждениям, что сопровождается окклюзией сосуда с развитием соответствующей клинической картины. Повреждение фиброзной бляшки является следствием ее некроза, кальцификации, интрамурального тромбоза, что приводит к резкому увеличению ее объема и блокаде (окклюзии) просвета сосуда.

Несмотря на установленные макроскопические циклические изменения в местах локализации фиброзных (атероматозных) бляшек, более интимные механизмы этих процессов до сих пор не выяснены. Тем не менее в последние годы получены многочисленные экспериментальные данные, позволяющие установить последовательность процессов, разыгрывающихся на интима и среднем слое сосудов и приводящих к описанным выше макроскопическим изменениям.

На протяжении нескольких десятков лет проводятся интенсивные исследования по изучению причин и механизмов патогенеза атеросклероза, включая особенности его развития при сахарном диабете. Установлено, что наиболее ранними событиями, происходящими на сосудистой стенке, являются взаимодействие полиморфно-ядерных лейкоцитов с эндотелиальными клетками и их активация. Показано [15], что различные медиаторы, такие, как тромбин, пептидолейкотриены, гистамин, брадикинин, могут активировать (стимулировать) эндотелиальные клетки к экспрессии на их поверхности белков Р-селектинов, которые в неактивированном состоянии находятся в специализированных секреторных гранулах внутри клеток. При этом Р-селектины, обладающие адгезивными свойствами, быстро транслоцируются на поверхность клеток и способствуют адгезии (связыванию или

прилипанию) эндотелиальных клеток с лейкоцитами. Такая фаза активирования сопровождается значительным увеличением синтеза эндотелиальными клетками фактора, активирующего тромбоциты (platelet-activating factor или PAF). Этот фосфолипидный медиатор, экспрессирующийся на поверхности клетки, связывает лейкоцитарный рецептор PAF. Комплексообразование PAF с соответствующим рецептором лейкоцита инициирует образование собственных адгезивных белков, таких, как β_2 -интегрины. Одновременно происходят морфологические изменения, хемотаксис, перемещение гладкомышечных клеток и образование гранул, содержащих протеолитические ферменты и свободные радикалы, которые оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку. В условиях окислительного стресса и повышенного уровня свободных радикалов полиморфно-ядерные лейкоциты посредством PAF, а возможно и других белков, обладающих идентичными свойствами, накапливают окисленные фосфолипиды, являющиеся производными свободно-радикального повреждения мембранных фосфолипидов. Этот многоступенчатый процесс четко контролируется и в случае неадекватной адгезии соответствующей активации клеток не наступает, и клетки-участники высвобождаются из такого комплексообразования обратно в кровяное русло.

Вовлечение моноцитов и макрофагов в этот процесс происходит аналогичным образом. В процессах адгезии моноцитов к эндотелию сосудистой стенки также участвуют Р-селектины. Интересно, что миграция моноцитов в интиму сосуда, которая наблюдается уже через несколько недель от начала гиперлипидемии, может осуществляться без нарушения целостности эндотелиальной стенки. В интиме моноциты сравнительно быстро трансформируются в липидсодержащие макрофагальные или пенистые клетки путем нерегулируемого поглощения модифицированных липопротеидов через окисленные рецепторы липопротеидов низкой плотности. Скорость миграции моноцитов обратно пропорциональна количеству липопротеидов низкой плотности, аккумулированных в интиме сосудистой стенки. Моноциты и макрофаги, которые участвуют в процессах адгезии с Р-селектинами, но не с другими адгезивными молекулами, в последующем способны синтезировать и секретировать цитокины и хемокины, необходимые для активизации и поддержания ранней фазы хронического воспаления мышечной стенки сосуда, что постоянно наблюдается в местах, пораженных атеросклеротическим процессом [15]. Деградация PAF и других окисленных фосфолипидов осуществляется с участием фермента ацетилгидролазы PAF, которая

прочно ассоциирована с липопротеидами высокой и низкой плотности.

Активированные макрофаги, в свою очередь, секретируют различные факторы роста для гладкомышечных клеток, включая митогены и, в частности, фактор роста — производный тромбоцитов (platelet derived growth factor или PDGF).

Поддержание нормального функционирования сосудистой стенки зависит также от координированного участия многочисленных факторов: состояния сосудистого тонуса, уровня свободных радикалов, отношения NADH/NAD в цитозоле, проницаемости сосудистой стенки и уровня экспрессии различных эндотелиальных факторов роста.

Различными исследованиями показано, что сахарный диабет сопровождается дисфункцией эндотелия сосудов и последний теряет способность к адекватному синтезу вазодилататоров. Наряду со снижением концентрации вазодилататоров отмечается достоверное увеличение уровня вазоконстрикторов и прокоагулянтов [3,14].

Поддержание нормальной скорости кровотока и состояния тонуса сосудистой стенки координируется несколькими системами организма, в том числе функцией эндотелия сосудов, который можно отнести к эндокриноподобным тканям организма, т.к. он является местом образования различных соединений и гормонов, участвующих, в частности, в поддержании тонуса сосудов. Так, нарушение функции сосудистого эндотелия сопровождается изменениями в содержании эндотелинов, фактора Виллибранда, тканевого активатора плазминогена и оксида азота (NO), являющихся мощными вазодилататорами. Показано, что при манифестации сахарного диабета I типа выявляемое ускорение кровотока связано с повышением высвобождения оксида азота в ответ на гипергликемию [13]. Однако длительная гипергликемия, стимулируя полиоловый путь обмена глюкозы, приводит к истощению содержания в эндотелиальных клетках глутатиона и NADPH. Последний является облигатным кофактором как эндотелиальной NO-синтазы, так и глутатиона, являющегося мощным тканевым антиоксидантом. Кроме того, гипергликемия способствует увеличению активности диацилглицерина и протеинкиназы C, которые, ингибируя эндотелиальную NO-синтазу, также снижают образование оксида азота. Хроническая гипергликемия увеличивает количество гликогемоглобина и других продуктов конечного гликозилирования [11], которая, как известно, является одним самых важных факторов в патогенезе сосудистых осложнений диабета. Конечные продукты гликозилирования снижают доступность или "гасят" активность оксида азота, являются еще одним дополнительным фактором нарушения функции эндо-

теля. R. Högklyan с соавт. [10] впервые идентифицировали ухудшение специфической эндотелийзависимой вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, как показано в данной работе, наличие ожирения не влияет на выявленную дисфункцию эндотелиальных клеток.

Хроническая гипергликемия является причиной гликозилирования многих белков и субстратов в организме, включая ЛНП, которые становятся более чувствительными к воздействию на них свободных радикалов, образующихся в результате окислительного стресса, наблюдаемого при сахарном диабете.

Окислительный стресс при сахарном диабете может быть следствием различных механизмов: а) повышенного образования реактивных оксидантов при окислении как самих углеводов, так и углеводов, комплексирующихся с различными белками, а также в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина; б) снижения активности антиоксидантной системы в организме, которая представлена глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами А, Е и С и другими антиоксидантами (таурин, каротен, мочевиная кислота и убиквинол); в) нарушении ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов и снижением активности глиоксалазы. Кроме того, ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемые при сахарном диабете, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях.

Повышенное количество реактивных оксидантов при сахарном диабете может быть следствием нарушения одного из указанных механизмов, но в действительности, как правило, имеет место различная их комбинация. Реактивные оксиданты, к которым относятся различные соединения, содержащие кислород, образуются реакцией с перемещением металлических ионов или при участии различных ферментов, например NADPH-оксидазы или миелопероксидазы, давая на выходе супероксиды, водородные пероксиды или оксометаллические комплексы, участвующие в окислении углеводов и липидов, приводя к образованию органических радикальных интермедиатов и пероксидов. Указанные органические пероксиды приводят к образованию различных реактивных альдегидов, дикарбонильных соединений, индуцирующих в тканях различные нарушения (цитотоксичность, апоптоз, последующую цепную реакцию окисления субстратов и окислительное повреждение). Создается своеобразный "заколдованный" или "порочный" круг, при котором первичный окислительный стресс, приводя к повышению

аутоокисления углеводов и липидов и к повреждению тканей, индуцирует образование вторичных источников окислительного стресса.

Для характеристики уровня окислительного стресса используется также определение содержания антител в плазме к окисленным ЛНП. Установлено, что у больных ИНЗД имеется высокий титр антител к окисленным ЛНП [2]. Однако уровень антител к окисленным ЛНП не коррелировал со степенью выраженности сосудистых осложнений диабета. Считается, что содержание антител к окисленным ЛНП прямо коррелирует со степенью окислительного стресса. Тем не менее следует иметь в виду, что уровень этих антител отражает баланс между скоростью синтеза антител и образованием иммунных комплексов и их удалением из циркуляции.

Было показано, что увеличение синтеза пероксидизации липидов при сахарном диабете приводит к увеличению 8-эпи-простагландина $F_{2\alpha}$ (или изопростана), который способствует в свою очередь окислению продуктов арахидоновой кислоты, обладающих сосудосуживающим действием [9].

Активность окислительного стресса у животных с экспериментальным сахарным диабетом также изучалась в ряде исследований. Однако полученные результаты противоречивы. Эти несоответствия могут быть объяснены несколькими моментами: острой или хронической фазой диабета, отсутствием или применением инсулинотерапии и других препаратов (аминогуанидин, различная диета и др.) для поддержания жизни экспериментальных животных.

Изучение распространенности и частоты поздних осложнений диабета показывает, что не у всех больных, даже при наличии в течение длительного времени плохой компенсации диабета, развиваются сосудистые осложнения. Так, нефропатия встречается у 40%, пролиферативная ретинопатия — у 60% больных диабетом. Это указывает на то, что помимо гипергликемии в развитии поздних осложнений диабета участвуют различные генетические, или наследственные, факторы. Можно считать, что для развития сосудистых осложнений диабета необходимо наличие как внутренних (генетических), так и внешних (хроническая гипергликемия) факторов. Частота диабетической нефропатии снижается у больных с длительностью диабета более 25 лет. Вероятно, у определенного количества больных диабетом имеются протективные гены, защищающие их от влияния таких мощных внешних факторов, инициирующих развитие сосудистых осложнений, к которым относится хроническая гипергликемия. Генетические различия, действительно, модулируют частоту и степень выраженности сосудистой патологии при сахарном диабете.

Гипергликемия может вызвать острые функциональные и морфологические нарушения различных клеток сосудов. Однако между началом диабета и появлением поздних осложнений проходит от 7 до 15 лет. Наличие такого латентного периода указывает на то, что патологические факторы, сопровождающие сахарный диабет, обладают кумулирующим эффектом.

Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования, а также работы на моделях сахарного диабета у животных позволяют достаточно уверенно считать, что одним из самых важных метаболических факторов, участвующих в развитии сосудистой патологии, является гипергликемия. Хроническая гипергликемия осуществляет свое воздействие через многочисленные механизмы, так как глюкоза и ее метаболиты утилизируются в клетках различными внутриклеточными обменными процессами. На основании полученных в течение многих лет клинических и экспериментальных данных предложено несколько теорий, объясняющих различные аспекты развития поздних осложнений сахарного диабета, которые были рассмотрены выше.

Список литературы

1. Amos A., McCarty D., Zimmet P. // *Diabetes Med.* – 1997. – №14. – P. 57-85.
2. Bellomo G., Maggi E., Poli M. et al. // *Diabetes* – 1995. – №44. – P. 60-66.
3. Cohen R. // *Circulation* – 1993. – Vol.87. – P. V67-V76.
4. Coppack S. // *Diabetic Med.* – 1997. – №14. – P. S67-S74.
5. Coppack S., Yost T., Fisher R. et al. // *Am. J. Physiol.* – 1996. – №270. – P. E718-E722.
6. Dimitriadis E., Griffin M., Owens D. et al. // *Diabetologia*, – 1995. – №38. – P. 1300-1306.
7. Gerrity R. In: Glagov S. et al (eds), *Pathobiology of the human atherosclerotic plaque*. Springer, Berlin. – 1990. – Vol.14. – P. 839-855.
8. Ginberg H. // *Diabetes Care*. – 1991. – Vol.14. – P. 839-855.
9. Gopaul N., Anggard E., Mallet A. et al. // *FEBS Lett* - 1995 - P. 225 - 229.
10. Hogikyan R., Galecki A., Pitt B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* - 1998. - Vol. 83. - P. 1946 - 1952.
11. Klein R., Klein B., Moss S. // *Ann. Intern. Med.* - 1996. - Vol. 124 - P. 90 - 96.
12. Knudson P., Eriksson J., Lahdenpera S. et al. // *Diabetologia* - 1995. - Vol. 38 - P. 344 - 350.
13. Poston L. // *Diabetologia* - 1997. - Vol. 40. - Suppl.2 - P. S113 - S114.
14. Poston L., Taylor P. // *Clin. Sci.* - 1995. - Vol. 88. - P. 245 - 255.
15. Prescott S., Zimmerman G., McIntyre T. et al. // *Diabetologia* - 1997. - Vol. 40. - Suppl.2 - P. S111 - S112.
16. Savanne M., Taskinen M. // *Lancet* - 1997. - Vol. 350. - Suppl.1 - P. 20 - 23.